

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

**Einfluß von Propranolol auf die
elektrokardiographischen Veränderungen
nach Endotoxin beim Kaninchen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Ulrike Christ
aus Gießen

Gießen 1973

**Aus dem Zentrum für Innere Medizin
der Justus Liebig-Universität Gießen**

**Einfluß von Propranolol auf die
elektrokardiographischen Veränderungen
nach Endotoxin beim Kaninchen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von
Ulrike Christ
aus Gießen**

Gießen 1973



Dekan: Professor Dr. Hj. Staudinger

Betreuer der Arbeit: Professor Dr. F. Heinrich

1. Berichterstatter : Dozent Dr. F. W. Schmahl

2. Berichterstatter : Professor Dr. K. Menner

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Material.....	4
3. Methodik.....	5
4. Ergebnisse.....	8
5. Diskussion.....	25
6. Zusammenfassung.....	29
7. Anhang.....	31
8. Literaturverzeichnis.....	38

Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Die Verbrauchskoagulopathie ist eine erworbene Gerinnungsstörung, die durch intravasale Umsatzsteigerung von Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren charakterisiert ist. Bei einer Untersuchung von 107 Fällen wurde sie bei folgenden Krankheitsgruppen diagnostiziert: Leberzirrhose, unreifzelliger Leukose, Sepsis, extrakorporalem Kreislauf, kardiogenem Schock, akuter Hämolyse, akuter Pankreatitis, Malignom, Polyglobulie bzw. Polyzythämie und hämorrhagischem Schock (21).

Die häufigsten Erreger einer Sepsis sind Colibazillen. Sie gehören zu den gramnegativen Bakterien. Eine intravenöse Injektion von Endotoxin, einem Lipopolysaccharid aus der Zellwand von gramnegativen Bakterien (62) führt im Tierversuch zu einem Endotoxinschock. Dabei kommt es zunächst zu einer Phase der gesteigerten Gerinnung mit folgender Thrombosierung in der peripheren Strombahn und anschließend zu einer Phase der verminderten Gerinnung und Blutungsneigung (13). Pathologisch-anatomisch findet man Mikrothromben neben Hämorrhagien und Blutungen. Diese Veränderungen sind die gleichen, wie man sie bei einem Patienten mit einer Verbrauchskoagulopathie findet (21, 42).

Zusätzlich zu den Hämorrhagien, Thrombosen und Blutungen treten bei dem generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomen noch bilaterale Nierenrindennekrosen auf (54). Eine Sanarelli-Shwartzman-Reaktion kann man unterteilen in eine lokale und eine generalisierte Form. Bei der generalisierten Reaktion führen zwei intravenöse Endotoxininjektionen, im Abstand von 24 Stunden verabreicht, beim Kaninchen zu Hämorrhagien, Blutungen und Nierenrindennekrosen. 1924 erzeugte Sanarelli erstmalig ein solches Phänomen, indem er Kaninchen eine subletale Dosis Choleravibrionen und 24 Stunden später Colitoxin intravenös zuführte (46). Die lokale Reaktion erfolgt

nach intrakutaner Injektion einer Dosis Endotoxin und intravenöser Zufuhr einer weiteren Endotoxindosis nach 24 Stunden. Es entstehen hämorrhagische Nekrosen an der Stelle der intrakutanen Injektion. Diesen Versuch führte erstmals Schwartzman 1928 durch, indem er zunächst intrakutan und 24 Stunden später intravenös Kaninchen Typhusvakzine injizierte (49). 1935 wies Apitz erstmals auf einen möglichen Zusammenhang der Phänomene von Schwartzman und Sanarelli hin (4).

Die Untersuchung des EKG beim generalisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomen und Endotoxinschock des Kaninchens führte zur Aufdeckung von ventrikulären Extrasystolen im Sinne einer Allorhythmie neigung rechtsventrikulärer Genese (19, 32). Ähnliche Rhythmusstörungen konnten durch intravenöse Injektion von Adrenalin, Histamin und Sephadexkügelchen erzeugt werden (14). Adrenalin und Histamin werden beim Endotoxinschock stark vermehrt im Blut gefunden (17, 18, 39), während die Sephadexkügelchen eine Mikroembolie imitierten. In der Literatur sind die EKG-Veränderungen im Endotoxinschock nicht einheitlich beschrieben. Beim Kaninchen wurden Extrasystolen beobachtet (19, 37), beim Hund kam es zu Frequenzänderungen (22, 50, 55), ST-Senkungen (1) und Inversionen der T-Welle (51), während beim Affen gar keine Veränderungen auftraten (17). Am Krankenbett können sich gelegentlich Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose Myokardinfarkt ergeben (61).

Im Verlauf eines Endotoxinschocks unterscheidet man zwei zeitlich aufeinanderfolgende Phasen. In der Frühphase 5 - 10 Minuten nach der Endotoxininjektion steigt der Histaminspiegel im Blut an (17, 18), gleichzeitig erfolgt ein Abfall des arteriellen Drucks (16, 20) und ein Anstieg des Drucks im rechten Ventrikel (16), in der Pulmonalarterie und in der V. portae (20). Es besteht eine verstärkte Gerinnungsneigung des Blutes (13). Der arterielle Druck kehrt dann zwischenzeitlich zum Kontrollwert zurück und fällt anschließend etwa 15 - 68 Minu-

ten nach der Injektion kontinuierlich ab (16). Aus der verstärkten Gerinnungsneigung entsteht eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes (13). Diese Veränderungen führen zum Tod des Tieres. Während des Endotoxinschocks sind die im Blut zirkulierenden Katecholamine stark erhöht (39). Die Letalität konnte unter der Therapie mit α -Rezeptorenblockern (24, 25, 58, 60) und etwas weniger übereinstimmend mit β -Rezeptorenstimulatoren gesenkt werden (19, 51).

Da es bei Kaninchen zu Rhythmusstörungen kommen kann, stellten wir uns folgende Fragen:

1. Können die beim Endotoxinschock des Kaninchens bekannten Rhythmusstörungen durch β -Rezeptorenblockade vermindert werden oder nehmen sie unter dieser Medikation zu?
2. Beeinflußt die β -Rezeptorenblockade die Letalität des experimentellen Endotoxinschocks beim Kaninchen?

Der bekannteste und am meisten untersuchte β -Rezeptorenblocker ist Propranolol. Er wurde 1964 von Black und Mitarbeitern entdeckt (6). Propranolol hemmt spezifisch die durch Isoprenalin induzierte Tachykardie am Herzmuskel, damit wirkt es negativ chronotrop (7). In hohen Dosen beobachtet man eine herzhemmende Wirkung oder negative Inotropie (6), diese kann von einer chinidinartigen (23) oder lokalanästhetischen Wirkung (35) mit verursacht werden. Besonders auf die atrioventrikuläre Überleitung wirkt Propranolol negativ dromotrop (63). Schließlich hat es einen negativ bathmotropen Effekt, indem es die Höhe des Aktionspotentials reduziert (57). Klinisch wird Propranolol sehr häufig zur Therapie von Rhythmusstörungen, besonders supraventrikulären Ursprungs verwendet (12, 26). Für unsere Fragestellung interessant ist, daß auch beim Endotoxinschock des Hundes eine Steigerung der Überlebensrate nach Propranololinfusion beschrieben wurde (5).

2. Material

2.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere verwendeten wir 54 Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2,0 und 4,0 kg.

2.2. Propranolol

Dociton^R wurde von der Firma RHEIN-PHARMA bezogen.

2.3. Escherichia Coli Endotoxin

Von den Difco Laboratories Detroit USA wurde 055:B₅/3923 Lipopolysaccharid B bezogen. Von Herrn Dr. Urbaschek in Mannheim wurde uns freundlicherweise Endotoxin der Gruppe 055 zur Verfügung gestellt.

3. Methodik

3.1. Katheter

24 Stunden vor dem Versuch wurde den Tieren ein Katheter gelegt, der von der Ohrvene in leichter Lokalanästhesie mit 1 ml 1%igem Novocain^R möglichst bis in die V. cava inf. eingeführt wurde (43).

3.2. Versuchsgruppen

Die Vorversuchsgruppe bestand aus 8 Tieren, Gewicht 2,9 - 4,0 kg. Sie erhielten 0,1 mg Propranolol /kg min über zwei Stunden als Dauerinfusion (Perfusor^R der Fa. Braun, Melsungen). Daraus ergibt sich eine Gesamtdosis von 12 mg/kg. Es wurden 0,5 ml Propranolol-Kochsalzlösung in der Minute infundiert, d.h. eine Gesamtflüssigkeit von 60 ml.

Die erste Parallelstichprobe A-1 / B-1 setzte sich aus 14 Tieren zusammen, Gewicht 2,5 - 3 kg. Es wurden aus jeweils 2 Tieren gleichen Gewichtes insgesamt 7 Paare gebildet, jedes Individuum eines Paares wurde entweder der Reihe A-1 oder B-1 zugeordnet. Alle Tiere erhielten 0,1 mg Endotoxin /kg in 15 Sekunden über ihren Katheter i.v. zugeführt. Unmittelbar anschließend folgte bei den Tieren der Reihe A-1 eine Dauerinfusion physiologischer Kochsalzlösung über zwei Stunden mit der Geschwindigkeit 0,5 ml/min, d.h. eine Gesamtflüssigkeit von 60 ml. Die Tiere der Reihe B-1 erhielten die bereits beschriebene Propranololinfusion.

5 Paare wurden mit Difco-Endotoxin und zwei Paare mit Endotoxin von Dr. Urbaschek behandelt.

Die zweite Parallelstichprobe A-2 / B-2 enthielt 32 Tiere, Gewicht 2,0 - 3,8 kg. Es wurden 16 Paare von gleichem Gewicht und gleichem Geschlecht gebildet. Die Endotoxindosis betrug 0,2 mg/kg, wobei 12 Paare Difco-Endotoxin und 4 Paare Endotoxin von Dr. Urbaschek erhielten. Der übrige Versuchsverlauf war der gleiche wie bereits beschrieben.

Die Methodik von Koch (19) wurde übernommen.

3.3. Endotoxinlösung

Die Endotoxinlösung wurde für die erste Parallelstichprobe in der Konzentration 0,1 mg/ml und für die zweite Parallelstichprobe in der Konzentration 0,2 ml angesetzt und höchstens 4 Tage bei + 4° C aufbewahrt.

3.4. EKG - Registrierung

Das Versuchstier lag mit über die Tischkante herabhängenden Hinterläufen frei beweglich auf einem Holztisch, störende Haare wurden mit einer Schere entfernt, und runde Kindermetallelektroden mit Kochsalzlösung befeuchteten Zellstofftupfern waren mit Gummibändern an den 4 Läufen befestigt (15, 32, 38). Mit einem EKG-Registriergerät mit 4 Kanälen (Multiscriptor^R 9400/4 der Fa. Hellige) wurden die Extremitätenableitungen I-III aufgezeichnet. Mindestens 10 Minuten vor der Endotoxingabe wurde mit der EKG-Registrierung begonnen. Sie erfolgte kontinuierlich mit einem Papiervorschub von 1 mm/sec und wurde im Abstand von 5 Minuten für einige Sekunden mit einem Vorschub von 100 mm/sec unterbrochen. Unterbrechungen der kontinuierlichen Registrierung mit schnellerem Papiervorschub wurden auch bei zwischenzeitlichem Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen vorgenommen, die sich infolge andersartiger QRS-Konfiguration aus dem gleichmäßigen Band der mit 1 mm/sec erfolgten Dauerregistrierung hervorhoben.

Am Ende der Infusion wurde die kontinuierliche Registrierung beendet. Kürzere kontinuierliche Registrierungen von etwa 15 Minuten Dauer folgten 4 Stunden nach der Endotoxingabe nach 24 und 48 Stunden.

3.5. Letalität

Die Tiere, die noch nach 48 Stunden lebten, galten als Überlebende. Sie wurden anschließend mit Pentobarbital-Natrium (Nembutal^R) getötet, wobei etwa 5 ml (50 mg/ml) injiziert wurden. Alle Tiere der Parallelstichproben wurden seziert.

3.6. Auswertung der Elektrokardiogramme

Untersucht wurden auftretende Rhythmusstörungen. Diese wurden in der von Mentel (32) angegebenen Weise in verschiedene Grade eingeteilt.

Dabei bedeutet:

1. Grades leichte Form: n:1 bis 1:1 Extrasystolie
2. Grades mittelschwere Form: Trigeminus, Polygeminie
3. Grades schwere Form: Kammertachykardie, diese dauerte mindestens eine Minute lang an, Parasystolie.

Ferner wurde auch nach dem Auftreten eines akuten Cor pulmonale oder McGinn-White-Syndrom gesucht (31).

Beim vollständigen McGinn-White-Syndrom beobachtet man eine ST-Senkung in Ableitung I und II und eine ST-Hebung sowie ein negatives Q in Ableitung III.

3.7. Statistik

Mittelwerte und Standardabweichungen wurden berechnet.

Dabei wurde die Formel $G = \sqrt{\frac{\sum x^2}{N}}$ benutzt. Zur Berechnung der Signifikanzen diente der t-Test nach Student (44).

4. Ergebnisse

4.1. Vorversuche mit Propranolol

Alle 8 Tiere der Vorversuchsgruppe, die eine zweistündige Dauerinfusion von 0,1 mg Propranolol pro kg Körpergewicht und Minute erhielten, überlebten.

Im EKG konnten keine Rhythmusstörungen nachgewiesen werden. Die Herzfrequenz fiel in den ersten 5 Minuten nach Infusionsbeginn sehr steil von 298 ± 12 pro Minute auf 224 ± 18 pro Minute ab, sie sank in den folgenden 10 Minuten immer noch sehr rasch, später verminderte sie sich nur noch gering. Bereits nach einer Stunde war das Minimum von 183 ± 14 pro Minute erreicht und bis zum Infusionsende blieb sie auf gleicher Höhe. Die Rückkehr zum Ausgangswert erfolgte langsamer, nach 4 Stunden, d.h. also 2 Stunden nach Infusionsende war die Frequenz noch signifikant erniedrigt (siehe Tabelle 1, Abb. 1, siehe Anhang Abb. 4).

Mit fallender Frequenz nahm die PQ-Zeit zu. Sie war jedoch erst nach 10 Minuten signifikant verlängert und erreichte das Maximum erst nach 2 Stunden am Infusionsende mit $0,068 \pm 0,006$ Sekunden gegenüber einem Ausgangswert von $0,052 \pm 0,004$ Sekunden. Vier Stunden nach Infusionsbeginn waren die PQ-Zeiten noch signifikant gegenüber den Ausgangswerten erhöht. Bei keinem Tier war die PQ-Zeit über 0,08 Sekunden verlängert. Auch stärkere Grade eines AV-Blocks fanden sich nicht. P-Höhe und P-Breite änderten sich nicht.

Der QRS-Komplex verbreiterte sich von $0,034 \pm 0,005$ Sekunden auf $0,041 \pm 0,008$ Sekunden nach 2 Stunden. Er war jedoch bereits nach 4 Stunden wieder im Ausgangsbereich. Die QRS-Verbreiterung erfolgte besonders durch Zunahme der S-Breite. Bei einem Tier fand sich ein auf 0,025 Sekunden verbreitertes S-I und bei einem weiteren Tier ein auf 0,025 Sekunden verbreitertes S-II und S-III.

Es wurde für jede gemessene QT-Zeit nach der von Mentel

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte bei einer Infusion von 0,1 mg Propranolol/kg min

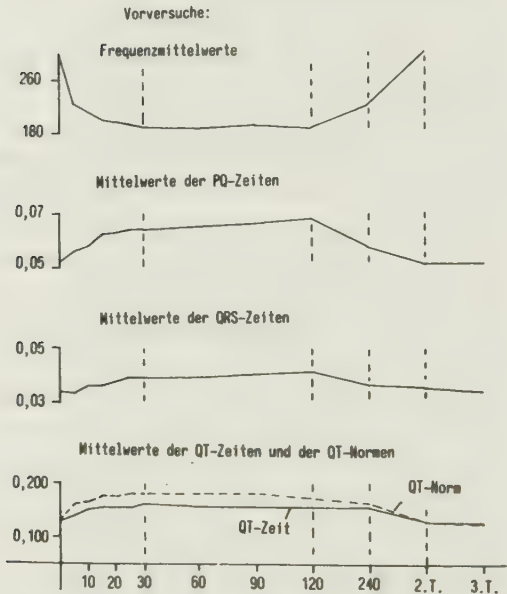
x: Signifikanz, $p < 0,05$, bezogen auf den Wert zum Zeitpunkt 0

z: Signifikanz, $p < 0,05$, bezogen auf den zugehörigen Normwert zum gleichen Zeitpunkt

Zeit	Tiere	Frequenz	PQ-Zeit	QRS-Zeit	QT-Zeit	QT-Norm
0	8	298 (± 12)	0,052($\pm 0,004$)	0,034($\pm 0,005$)	0,133($\pm 0,005$)	0,127($\pm 0,004$)
5	8	224 (± 18)x	0,056($\pm 0,007$)	0,033($\pm 0,005$)	0,146($\pm 0,014$)z	0,160($\pm 0,008$)
10	8	212 (± 18)x	0,058($\pm 0,006$)x	0,036($\pm 0,005$)	0,154($\pm 0,014$)z	0,166($\pm 0,010$)
15	8	198 (± 19)x	0,062($\pm 0,005$)x	0,036($\pm 0,005$)	0,156($\pm 0,015$)z	0,174($\pm 0,011$)
20	7	195 (± 20)x	0,063($\pm 0,005$)x	0,037($\pm 0,004$)x	0,157($\pm 0,014$)z	0,176($\pm 0,011$)
25	8	191 (± 16)x	0,064($\pm 0,004$)x	0,039($\pm 0,005$)x	0,156($\pm 0,016$)z	0,179($\pm 0,009$)
30	8	188 (± 17)x	0,064($\pm 0,007$)x	0,039($\pm 0,004$)x	0,160($\pm 0,011$)z	0,179($\pm 0,009$)
60	8	183 (± 14)x	0,065($\pm 0,008$)x	0,039($\pm 0,004$)x	0,157($\pm 0,012$)z	0,182($\pm 0,007$)
90	8	187 (± 13)x	0,066($\pm 0,007$)x	0,040($\pm 0,006$)x	0,155($\pm 0,011$)z	0,180($\pm 0,007$)
120	8	185 (± 15)x	0,068($\pm 0,006$)x	0,041($\pm 0,008$)x	0,155($\pm 0,011$)z	0,173($\pm 0,016$)
240	7	215 (± 23)x	0,057($\pm 0,006$)x	0,036($\pm 0,005$)	0,154($\pm 0,022$)	0,164($\pm 0,013$)
2.T.	7	291 (± 15)	0,051($\pm 0,003$)	0,035($\pm 0,005$)	0,131($\pm 0,010$)	0,129($\pm 0,005$)
3.T.	8	301 (± 19)	0,051($\pm 0,003$)	0,034($\pm 0,004$)	0,127($\pm 0,008$)	0,126($\pm 0,007$)

Abbildung 1

Veränderungen während und nach Infusion von 0,1 mg
Propranolol/kg min über 2 Stunden



(32) angegebenen Formel $QTN = 26,3 (\lg RR - 0,823)$ der jeweilig zu erwartende Normwert errechnet. Vor der Infusion stimmten beide Werte etwa überein. Während der Infusion war die gemessene QT-Zeit gegenüber der erwarteten verkürzt. Keines der Tiere bot Anzeichen eines akuten Cor pulmonale. Es fanden sich nur bei 3 Tieren geringe ST-Hebungen zwischen 0,033 und 0,066 mV, zweimal in der Ab-

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte bei einer Infusion von

0,5 ml physiol. Kochsalzlösung/min unmittelbar nach einer Injektion von

0,1 mg Endotoxin/kg

x: Signifikanz, $p < 0,05$, bezogen auf den Wert zum Zeitpunkt 0

z: Signifikanz, $p < 0,05$, bezogen auf den zugehörigen Normwert zum gleichen Zeitpunkt

Zeit	Tiere	Frequenz	PQ-Zeit	QRS-Zeit	QT-Zeit	QT-Norm
0	7	274(± 38)	0,052($\pm 0,004$)	0,036($\pm 0,005$)	0,138($\pm 0,013$)	0,137($\pm 0,016$)
5	7	270(± 54)	0,052($\pm 0,008$)	0,037($\pm 0,007$)	0,150($\pm 0,020$)	0,142($\pm 0,027$)
10	7	289(± 36)	0,054($\pm 0,005$)	0,037($\pm 0,007$)	0,140($\pm 0,011$)	0,132($\pm 0,016$)
15	7	276(± 38)	0,053($\pm 0,005$)	0,037($\pm 0,007$)	0,143($\pm 0,008$)	0,137($\pm 0,017$)
20	7	283(± 39)	0,055($\pm 0,005$)	0,037($\pm 0,007$)	0,143($\pm 0,014$)	0,134($\pm 0,016$)
25	7	279(± 34)	0,057($\pm 0,005$)	0,037($\pm 0,007$)	0,140($\pm 0,009$)	0,135($\pm 0,014$)
30	7	283(± 35)	0,054($\pm 0,005$)	0,037($\pm 0,007$)	0,135($\pm 0,012$)	0,133($\pm 0,014$)
60	7	285(± 37)	0,052($\pm 0,006$)	0,037($\pm 0,007$)	0,137($\pm 0,018$)	0,132($\pm 0,015$)
90	7	278(± 22)	0,055($\pm 0,004$)	0,039($\pm 0,007$)	0,135($\pm 0,011$)	0,134($\pm 0,009$)
120	6	273(± 27)	0,053($\pm 0,008$)	0,039($\pm 0,004$)	0,138($\pm 0,013$)	0,137($\pm 0,011$)
240	6	284(± 30)	0,051($\pm 0,007$)	0,039($\pm 0,005$)	0,136($\pm 0,008$)	0,132($\pm 0,012$)
2.T.	6	285(± 45)	0,051($\pm 0,007$)	0,035($\pm 0,005$)	0,135($\pm 0,006$)	0,133($\pm 0,017$)
3.T.	6	267(± 47)	0,054($\pm 0,005$)	0,035($\pm 0,005$)	0,141($\pm 0,011$)	0,140($\pm 0,018$)

leitung I und einmal in den Ableitungen I und II.
Die Tiere wurden zwar getötet, aber nicht seziert.

4.2. Endotoxinschock

Die 7 Tiere der Serie A-1 erhielten 0,1 mg Endotoxin/kg und unmittelbar anschließend eine zweistündige Kochsalzinfusion. Ein Tier verstarb nach etwa 90 Minuten, die übrigen Tiere überlebten. Es traten zweimal typische ventrikuläre Rhythmusstörungen auf, die insgesamt 16 Minuten anhielten und jeweils innerhalb der ersten 30 Minuten auftraten. Die Rhythmusstörungen erreichten einmal den Schweregrad 1 und einmal den Schweregrad 2. Insgesamt ergibt sich ein Schweregrad von 3. Die durchschnittliche Dauer der Rhythmusstörungen berechnet pro Tier betrug 2 Minuten 18 Sekunden. Der durchschnittliche Schweregrad berechnet pro Tier hatte eine Höhe von 0,43.

Die Herzfrequenz änderte sich im Mittel nicht (siehe Tabelle 2). Die PQ-Zeit blieb unverändert. Die QRS-Zeit nahm leicht, aber nicht signifikant zu. Die QT-Zeit änderte sich nicht gegenüber dem Normwert.

Veränderungen der Erregungsrückbildung traten nicht auf. Bei 2 Tieren wurde ein unvollständiges McGinn-White-Syndrom beobachtet mit ST-Senkung in I und II, ST-Hebung in III bei allerdings fehlendem Q in III. Bei dem Tier C-1

Erläuterungen zur Tabelle 3

B: Bigeminus
T: Trigeminus
Q: Quadrigeminus
P: Polygeminie
K: Kammertachykardie
MGW: vollständiges McGinn-White-Syndrom
uMGW: unvollständiges McGinn-White-Syndrom
Let: Letalität

Tabelle 3

Übersicht über auftretende Rhythmusstörungen einschließlich von AV-Blöcken und von Zeichen des akuten Cor pulmonale bei Tieren der Serie A-2 mit 0,2 mg Endotoxin/kg und anschließender Kochsalzinfusion

Tier	Serie	Zeitpunkt	Dauer 1.min	Art	Let
E-1	A-2	83.-103.min	20	Q,MGW	
		111.-120.min	9	Q,MGW	
		4 Std		B,MGW	
		24 Std		K,MGW	24 Std
E-2	A-2	88.-120.min	32	Q	
		24 Std		MGW	
		48 Std		K,MGW	-
E-3	A-2	1.- 3.min	2	B	
		71.- 96.min	25	B	-
E-4	A-2	2.- 7.min	6	T	
		57.- 67.min	10	Q	67 min
E-6	A-2	3.min	0,5	B	-
E-8	A-2	2.- 3.min	1	T	-
E-10	A-2	2.- 10.min	8	P	
		13.- 35.min	22	P	
		35.- 37.min	2	MGW	37 min
E-11	A-2	30.- 67.min	37	P	
		67.-115.min	48	uMGW	115 min
E-12	A-2	5.- 6.min	1	B	-
O-1	A-2	3.- 4.min	1	Q	-
O-3	A-2	12.- 13.min	1	P	-

war dies kurz vor dem Tode und bei dem Tier C-2 vier Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden nach Infusionsbeginn zu registrieren.

Von den 16 Tieren der Serie A-2 mit der Dosierung 0,2 mg Endotoxin pro kg und anschließender Kochsalzinfusion verstarben 4. Bei 11 Tieren traten ventrikuläre Extrasystolien verschiedenen Grades auf. Sie waren am häufigsten in den ersten 30 Minuten zu finden (siehe Tabelle 3). Die 4 verstorbenen Tiere hatten alle länger als 16 Minuten andauernde Rhythmusstörungen. Die Gesamtdauer der Rhythmusstörungen in den ersten 120 Minuten betrug 175,5 Minuten, bzw. 10 Minuten 54 Sekunden pro Tier. Der Gesamtstärkegrad betrug 18 bzw. 1,12 pro Tier. Dauer und Schweregrad berechnet pro Tier waren gegenüber der Serie A-1 erhöht. Der Ursprungsort der Rhythmusstörungen wurde bei 10 Tieren nach der von Unghvary angegebenen Methodik (55) bestimmt, bei einem Tier war es infolge starker Wechselstromüberlagerung des EKG nicht möglich. Bei 8 Tieren war der rechte Ventrikel Ursprungsort, wobei ein Tier vorübergehend auch linksventrikuläre Extrasystolen aufwies. Bei 2 Tieren war infolge einer Winkeldifferenz um 0 Grad der Ursprungsort nicht eindeutig bestimmbar. Die Abbildungen 5 und 6 im Anhang zeigen aufgetretene Rhythmusstörungen verschiedenen Grades.

Die Herzfrequenz war in den ersten 120 Minuten nicht signifikant verändert. (siehe Tabelle 4). Sie war nach 240 Minuten erhöht und lag danach wieder in der Nähe des Ausgangswertes.

Die PQ-Zeit änderte sich nicht. Die QRS-Dauer war signifikant erhöht mit Ausnahme nach 240 Minuten, wo mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 % die Verlängerung nicht beweisbar war. Die QT-Zeit war gegenüber der Norm leicht verlängert, der Unterschied war nicht signifikant.

Insgesamt kam es dreimal zu einem vollständigen und einmal zu einem unvollständigen McGinn-White-Syndrom, davon starben 3 Tiere. Bei dem Tier E-1 trat bereits nach 83

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte bei einer Infusion von 0,5 ml physiол. Kochsalzlösung/min unmittelbar nach einer Injektion von 0,2 mg Endotoxin/kg

x: Signifikanz, p < 0,05, bezogen auf den Wert zum Zeitpunkt 0

z: Signifikanz, p < 0,05, bezogen auf den zugehörigen Normwert zum gleichen Zeitpunkt

Zeit	Tiere	Frequenz	PQ-Zeit	QRS-Zeit	QT - Zeit	QT - Norm
0	16	280($\pm$ 30)	0,055($\pm$ 0,004)	0,039($\pm$ 0,002)	0,138($\pm$ 0,011)	0,134($\pm$ 0,011)
5	15	268($\pm$ 19)	0,056($\pm$ 0,006)	0,039($\pm$ 0,004)	0,143($\pm$ 0,012)	0,140($\pm$ 0,007)
10	15	271($\pm$ 36)	0,055($\pm$ 0,006)	0,041($\pm$ 0,005)	0,145($\pm$ 0,015)	0,138($\pm$ 0,014)
15	16	276($\pm$ 21)	0,054($\pm$ 0,005)	0,040($\pm$ 0,005)	0,140($\pm$ 0,012)	0,136($\pm$ 0,009)
20	13	279($\pm$ 25)	0,056($\pm$ 0,006)	0,041($\pm$ 0,006)	0,138($\pm$ 0,011)	0,135($\pm$ 0,011)
25	14	287($\pm$ 21)	0,057($\pm$ 0,006)	0,042($\pm$ 0,006)x	0,133($\pm$ 0,014)	0,132($\pm$ 0,008)
30	16	283($\pm$ 29)	0,056($\pm$ 0,005)	0,042($\pm$ 0,006)x	0,139($\pm$ 0,012)	0,133($\pm$ 0,012)
60	15	279($\pm$ 34)	0,055($\pm$ 0,004)	0,041($\pm$ 0,004)x	0,138($\pm$ 0,012)	0,136($\pm$ 0,013)
90	14	291($\pm$ 32)	0,054($\pm$ 0,006)	0,041($\pm$ 0,004)x	0,135($\pm$ 0,010)	0,133($\pm$ 0,015)
120	13	279($\pm$ 31)	0,057($\pm$ 0,005)	0,042($\pm$ 0,005)x	0,137($\pm$ 0,010)	0,132($\pm$ 0,011)
240	13	298($\pm$ 24)x	0,052($\pm$ 0,005)	0,040($\pm$ 0,004)	0,133($\pm$ 0,009)	0,127($\pm$ 0,009)
2.T.	13	278($\pm$ 22)	0,056($\pm$ 0,004)	0,041($\pm$ 0,003)x	0,140($\pm$ 0,009)	0,136($\pm$ 0,010)
3.T.	13	280($\pm$ 29)	0,055($\pm$ 0,005)	0,041($\pm$ 0,003)x	0,142($\pm$ 0,010)	0,135($\pm$ 0,012)

Minuten ein vollständiges McGinn-White-Syndrom auf, das noch nach 4 Stunden und 24 Stunden nachweisbar war. Bei dem Tier E-2 wurde nach 24 Stunden und nach 48 Stunden ein vollständiges McGinn-White-Syndrom beobachtet. Bei dem Tier E-10 trat es nach 35 Minuten auf. Bei dem Tier E-11 bildete sich nach 67 Minuten ein unvollständiges McGinn-White-Syndrom aus.

4.3. Endotoxin und Propranolol

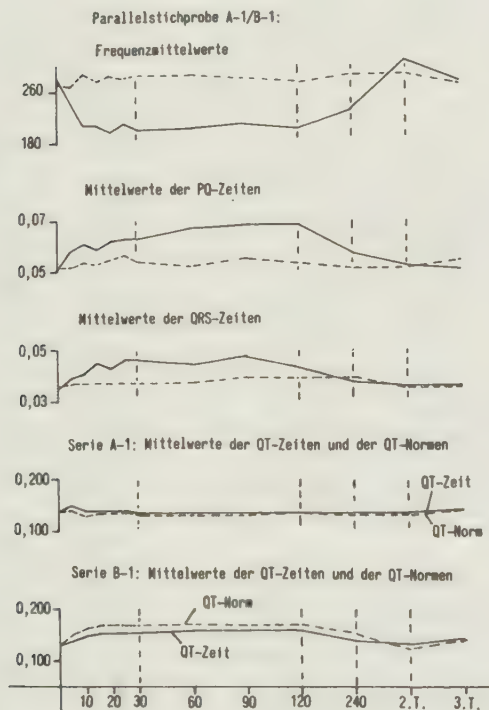
Von den 7 Tieren der Serie B-1 mit der Endotoxin-Dosis 0,1 mg pro kg und anschließender Infusion von 0,1 mg Propranolol/kg min über 2 Stunden verstarb eins nach 90 Minuten. Bei dem verstorbenen Tier waren vor dem Tode ventrikuläre Extrasystolen des Schweregrades eins aufgetreten. Die Rhythmustörungen dauerten etwa 10 Minuten an. Der Schweregrad pro Tier erreichte 0,14, die Dauer pro Tier war 1 Minute 26 Sekunden. Das bedeutet eine leichte Verminderung gegenüber der Serie A-1.

Die Herzfrequenz sank innerhalb der ersten 10 Minuten steil ab von 282 ± 28 pro Minute auf 209 ± 48 pro Minute. Die minimale Frequenz von 196 ± 48 pro Minute war nach 20 Minuten erreicht. Die Herzfrequenz hielt sich in dem Bereich um 200 pro Minute und stieg nach dem Infusionsende wieder an (siehe Abbildung 2, Tabelle 5). Sie war im Vergleich zur Serie A-1 deutlich vermindert. Die PQ-Zeit nahm zu, erreichte jedoch erst nach 2 Stunden den Maximalwert von $0,068 \pm 0,007$ Sekunden.

Die QRS-Dauer verbreiterte sich sehr schnell und erreichte höhere Werte als in der Serie A-1. Das Tier Eb-1, das nach 90 Minuten verstarb, zeigte vorher einen ausgeprägten Rechtsschenkelblock mit einer QRS-Dauer von 0,08 Sekunden. Die QT-Zeit war in den ersten 4 Stunden verkürzt, jedoch war der Unterschied nicht signifikant. EKG-Zeichen eines akuten Cor pulmonale in Form eines unvollständigen McGinn-White-Syndroms fanden sich bei dem verstorbenen Tier Eb-1. Keines der Tiere hatte einen AV-Block.

Abbildung 2

Parallelstichprobe A-1/B-1. Durchgezogener Strich: Veränderungen nach 0,1 mg Endotoxin/kg und anschließender Infusion von 0,1 mg Propranolol/kg min. Unterbrochene Linie: Veränderungen nach 0,1 mg Endotoxin/kg und anschließender Kochsalzinfusion.



Von den 16 Tieren der Serie B-2 mit der Endotoxin-Dosis 0,2 mg pro kg und anschließender Infusion von 0,1 mg Propranolol pro kg und Minute über 2 Stunden starben 9 Tiere. Der Unterschied zur Serie A-2 mit der gleichen

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte bei der Infusion von

C, 1 mg Propranolol/kg min unmittelbar nach einer Injektion von

C, 1 mg Endotoxin/kg

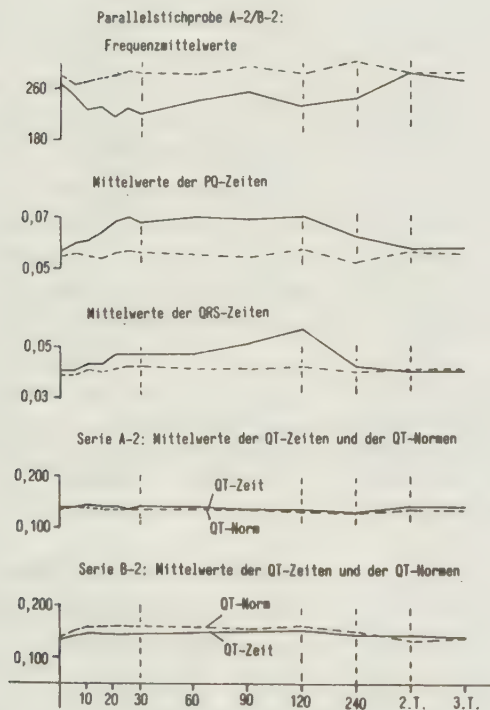
x: Signifikanz, $p < 0,05$, bezogen auf den Wert zum Zeitpunkt 0

x: Signifikanz, $p < 0,05$, bezogen auf den zugehörigen Normwert zum gleichen Zeitpunkt

Zeit	Tiere	Frequenz	PQ-Zeit	QRS-Zeit	QT-Zeit	QT-Norm
0	7	282(± 28)	0,050($\pm 0,003$)	0,035($\pm 0,005$)	0,130($\pm 0,011$)	0,133($\pm 0,010$)
5	7	245(± 63)x	0,058($\pm 0,008$)x	0,039($\pm 0,007$)	0,140($\pm 0,014$)	0,152($\pm 0,029$)
10	7	209(± 48)x	0,061($\pm 0,008$)x	0,041($\pm 0,008$)	0,151($\pm 0,015$)	0,166($\pm 0,022$)
15	7	209(± 45)x	0,059($\pm 0,008$)x	0,045($\pm 0,005$)x	0,154($\pm 0,017$)	0,169($\pm 0,019$)
20	6	196(± 48)x	0,062($\pm 0,008$)x	0,043($\pm 0,008$)x	0,153($\pm 0,027$)	0,172($\pm 0,022$)
25	6	209(± 37)x	0,063($\pm 0,010$)x	0,046($\pm 0,005$)x	0,153($\pm 0,028$)	0,169($\pm 0,020$)
30	7	198(± 41)x	0,063($\pm 0,010$)x	0,046($\pm 0,011$)x	0,156($\pm 0,023$)	0,171($\pm 0,047$)
60	7	202(± 36)x	0,067($\pm 0,010$)x	0,044($\pm 0,009$)x	0,159($\pm 0,026$)	0,171($\pm 0,017$)
90	7	209(± 6)x	0,068($\pm 0,010$)x	0,047($\pm 0,015$)x	0,161($\pm 0,021$)	0,168($\pm 0,013$)
120	6	206(± 5)x	0,068($\pm 0,007$)x	0,043($\pm 0,008$)x	0,161($\pm 0,018$)	0,172($\pm 0,013$)
240	6	227(± 32)x	0,057($\pm 0,004$)x	0,037($\pm 0,006$)	0,140($\pm 0,009$)	0,155($\pm 0,014$)
2.7.	6	303(± 47)	0,052($\pm 0,006$)	0,035($\pm 0,007$)	0,133($\pm 0,008$)	0,126($\pm 0,016$)
3.7.	6	273(± 50)	0,051($\pm 0,004$)	0,035($\pm 0,006$)	0,145($\pm 0,016$)	0,139($\pm 0,023$)

Abbildung 3

Parallelstichprobe A-2/B-2. Durchgezogener Strich: Veränderungen nach 0,2 mg Endotoxin/kg und anschließender zweistündiger Infusion von 0,1 mg Propranolol/kg min. Gestrichelte Linie: Veränderungen nach 0,2 mg Endotoxin/kg und anschließender zweistündiger Kochsalzinfusion.



Endotoxindosis aber Kochsalzinfusion und einer Letalität von 4 Tieren war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 % statistisch gesichert mit Hilfe der Bernoulli-Gleichung (34). Bei 11 Tieren traten Rhythmusstörungen

Tabelle 6

Übersicht über auftretende Rhythmusstörungen einschließlich von AV-Blöcken und von Zeichen des akuten Cor pulmonale bei der Serie B-2 nach 0,2 mg Endotoxin/kg und anschließender 2-stündiger Infusion von 0,1 mg Propranolol/kg min.

Tier	Serie	Zeitpunkt	Dauer i.min.	Art	Let.
F-1	B-2	90.- 93.min	3	B	
		103.-120.min	17	AVB-1	24 std
F-3	B-2	2.- 9.min	7	P	
		96.-116.min	20	AVB-1	
		116.-117.min	1	AVB-2	117 min
F-4	B-2	2.- 3.min	1	Q	
		3.- 11.min	8	uMGW	4 std
F-5	B-2	3.- 8.min	5	P	
		21.- 22.min	1	B	
		24 std		MGW	
		48 std		MGW	-
F-6	B-2	5.- 6.min	1	P	-
F-7	B-2	50.- 60.min	10	P	63 min
F-8	B-2	2.- 4.min	2	P	
		58.- 59.min	1	AVB-1	
		59.-60. min	1	AVB-2	62 min
F-9	B-2	4.- 5.min	1	B	4 std
F-10	B-2	4.- 8.min	4	P	
		14.- 24.min	10	MGW	34 min
P-2	B-2	2.- 7.min	5	P	-
P-3	B-2	2.- 4.min	3	P	-

auf, 9-mal in den ersten 30 Minuten und 2-mal zwischen 30 und 120 Minuten. Die Gesamtdauer der Rhythmusstörungen betrug 43 Minuten und lag damit deutlich niedriger als die Gesamtdauer der Rhythmusstörungen der Serie A-2 mit 175,5 Minuten, also einem Verhältnis von 1:4. Der Stärkegrad der Extrasystolie war mit 21:18 bei beiden Serien etwa gleich. Die Dauer berechnet pro Tier betrug 2 Minuten 42 Sekunden. Der Stärkegrad pro Tier hatte die Höhe von 1,31. In den ersten 30 Minuten waren Rhythmusstörungen in der Serie A-2 und B-2 gleich häufig. Nach 30 Minuten traten in der Serie A-2 noch 7-mal Rhythmusstörungen auf im Gegensatz zu den in der Serie B-2 beobachteten 2-mal (Tabelle 6). Der Ursprungsort der Rhythmusstörungen konnte bei 3 der 11 Tiere wegen störendem Muskelzittern oder Wechselstrom nicht genau bestimmt werden. Bei den übrigen 8 Tieren war der Ursprungsort 4-mal der rechte Ventrikel, 1-mal der linke Ventrikel, und 3-mal war die Winkeldifferenz 0 und damit die Ausgangsstelle nicht einem bestimmten Ventrikel zuzuordnen.

Die Herzfrequenz war nach 10 Minuten bis 60 Minuten signifikant, nach 90 Minuten nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert verkürzt. Nach 120 Minuten und nach 240

Erläuterungen zur Tabelle 6

B: Bigeminus
 Q: Quadrigeminus
 P: Polygeminie
 MGW: vollständiges McGinn-White-Syndrom
 uMGW: unvollständiges McGinn-White-Syndrom
 AVB-1: AV-Block 1. Grades
 AVB-2: AV-Block 2. Grades
 Let: Letalität

Minuten war die Herzfrequenzsenkung wieder signifikant. Insgesamt lag sie deutlich niedriger als in der Serie A-2 (siehe Abbildung 3, Tabelle 7). Der Ausgangswert für die PQ-Zeit betrug $0,057 \pm 0,005$ Sekunden, nach 10 Minuten war der Anstieg bereits signifikant, nach 25 Minuten betrug die PQ-Zeit $0,07 \pm 0,007$ Sekunden und hatte das Maximum erreicht. Bei 3 Tieren war die PQ-Zeit länger als 0,08 Sekunden, was als AV-Block ersten Grades gewertet wurde. Bei 2 dieser Tiere kam es im Anschluß an den AV-Block ersten Grades zu einem AV-Block 2. Grades. Diese Veränderungen waren jeweils kurz vor dem Tod des betreffenden Tieres zu beobachten. Alle 3 Tiere, bei denen AV-Blöcke auftraten, verstarben.

Es kam zu extremen Verbreiterungen des QRS-Komplexes, die wesentlich stärker ausgeprägt waren als in der Parallelgruppe A-2. Das Maximum der Veränderungen war mit einer QRS-Breite von $0,056 \pm 0,009$ Sekunden nach 120 Minuten erreicht gegenüber einem Ausgangswert von $0,041 \pm 0,003$ Sekunden. Zum großen Teil kam es zu einem Auftreten von breiten S-Zacken in Ableitung I und dem Bild eines Rechtsschenkelblocks. Diese Veränderungen wurden bei 6 Tieren beobachtet. Es kam dabei sowohl zu Verbreiterungen als auch Vertiefungen der S-Zacke in Ableitung I. Der Lagetyp wechselte jeweils stärker zum Rechtstyp (siehe Anhang Abb. 7 - 10).

Die absolute QT-Zeit war in den ersten 30 Minuten signifikant kürzer als der Normwert. Danach war die Verkürzung nicht mehr signifikant. Nach 24 Stunden fand sich sogar eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit. Nach 48 Stunden lag eine gute Übereinstimmung mit dem Normwert vor. Bei einem Tier trat ein unvollständiges McGinn-White-Syndrom auf und bei 2 weiteren Tieren ein vollständiges. Zwei der Tiere starben. Bei einem überlebenden Tier wurde nach 24 Stunden und nach 48 Stunden ein vollständiges McGinn-White-Syndrom gefunden.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßwerte bei der Infusion von

O,1 mg Propranolol/kg min unmittelbar nach einer Injektion von

O,2 mg Endotoxin/kg

x: Signifikanz, $p < 0,05$, bezogen auf den Wert zum Zeitpunkt 0

z: Signifikanz, $p < 0,05$, bezogen auf den zugehörigen Normwert zum gleichen Zeitpunkt

Zeit	Tiere	Frequenz	PQ-Zeit	QRS-Zeit	QT-Zeit	QT-Norm
0	16	270(± 35)	0,057($\pm 0,005$)	0,041($\pm 0,003$)	0,137($\pm 0,011$)	0,139($\pm 0,015$)
5	13	251(± 42)	0,060($\pm 0,007$)	0,041($\pm 0,003$)	0,143($\pm 0,016$)	0,151($\pm 0,018$)
10	16	229(± 38)x	0,061($\pm 0,006$)x	0,043($\pm 0,006$)	0,148($\pm 0,018$)	0,158($\pm 0,018$)
15	16	231(± 38)x	0,064($\pm 0,005$)x	0,043($\pm 0,007$)	0,146($\pm 0,015$)z	0,160($\pm 0,014$)
20	15	217(± 28)x	0,068($\pm 0,008$)x	0,047($\pm 0,007$)x	0,147($\pm 0,014$)z	0,164($\pm 0,015$)
25	16	227(± 33)x	0,070($\pm 0,007$)x	0,047($\pm 0,007$)x	0,147($\pm 0,011$)z	0,162($\pm 0,013$)
30	16	220(± 26)x	0,068($\pm 0,007$)x	0,047($\pm 0,003$)x	0,147($\pm 0,011$)z	0,162($\pm 0,013$)
60	14	238(± 36)x	0,070($\pm 0,008$)x	0,047($\pm 0,004$)x	0,149($\pm 0,013$)	0,157($\pm 0,014$)
90	13	254(± 52)	0,069($\pm 0,008$)x	0,051($\pm 0,007$)x	0,152($\pm 0,013$)	0,154($\pm 0,022$)
120	13	230(± 40)x	0,070($\pm 0,008$)x	0,056($\pm 0,009$)x	0,155($\pm 0,016$)	0,163($\pm 0,015$)
240	12	241(± 29)x	0,062($\pm 0,004$)x	0,042($\pm 0,004$)	0,145($\pm 0,016$)	0,151($\pm 0,013$)
2.T.	9	278(± 43)	0,057($\pm 0,006$)	0,040($\pm 0,004$)	0,145($\pm 0,009$)z	0,133($\pm 0,017$)
3.T.	8	267(± 33)	0,057($\pm 0,006$)	0,040($\pm 0,000$)	0,143($\pm 0,015$)	0,139($\pm 0,013$)

4.4. Sektionsbefunde

Die Tiere der Vorversuchsgruppe wurden nicht, alle übrigen Tiere wurden seziiert. Es wurde auf makroskopisch sichtbare Veränderungen an Herz, Lunge, Leber und Niere geachtet. Kein Tier hatte Nierenrindennekrosen. Alle Tiere hatten eine Rechtsdilatation des Herzens, die bei den Propranolol-Tieren möglicherweise stärker ausgeprägt war. An den Lungen fanden sich livide Verfärbungen bis hämorrhagische Infarkte, und zwar bei 12 Endotoxintieren und 14 Tieren mit Endotoxin und Propranololinfusion. Sechs Endotoxintiere und fünf Tiere mit Endotoxin und Propranolol hatten oberflächliche Lebernekrosen. Daraus läßt sich zwischen den Tieren der Serien A-1 und A-2 und B-1 und B-2 kein Unterschied ableiten.

5. Diskussion

In der Vorversuchsreihe während einer zweistündigen Infusion von 0,1 mg Propranolol/kg min konnten in der Literatur beschriebene Veränderungen bestätigt werden. Frequenzsenkung, PQ-Zeitverlängerung und QRS-Verbreiterung sind beobachtet worden am isolierten Kaninchenherzen und menschlichen foetalen Herzen nach toxischen Dosen von Propranolol (9). Die QRS-Verbreiterung in dieser Arbeit war zwar statistisch signifikant, aber die Werte blieben im Bereich der für das normale Kaninchen-EKG beschriebenen höchsten Normwerte (30, 45). Daraus läßt sich eine Herzschädigung durch Propranolol zwar vermuten, aber nicht beweisen. Ähnliche elektrokardiographische Veränderungen finden sich auch nach Chinidin und Procainamid (9, 41), was im Einklang steht mit der Anschauung über den Wirkungsmechanismus von Propranolol, wobei eine spezifisch β -blockierende (7), chinidinartige (23) und lokalanästhetische (35) Wirkung unterschieden werden. Es wurde ferner eine Verkürzung der gemessenen QT-Zeit gegenüber der errechneten frequenzabhängigen Norm gefunden, worüber schon bei Versuchen am Menschen berichtet wurde (53). Bei einzelnen Tieren fand sich zeitweilig eine Hebung der ST-Strecke in I, was mit Untersuchungen an Ratten übereinstimmt, wo ein Anstieg der ST-Strecke aufgezeichnet wurde (27, 28). Kein Tier hatte eine Verlängerung der PQ-Zeit über 0,08 Sekunden oder einen AV-Block 1. oder 2. Grades, was kurz vor dem Tode nach toxischen Propranololinfusionen beobachtet wird (9). Die elektrokardiographischen Veränderungen der Frequenz und der PQ-Zeit hatten sich am nächsten Tag, die Veränderungen der QRS-Zeit und der QT-Zeit hatten sich schon zwei Stunden nach Infusionsende völlig zurückgebildet. Wenn keine irreversible Herzschädigung aufgetreten ist, so ist das auch zu erwarten, da die biologische Halbwertszeit von Pro-

pranolol nur 40 Minuten beträgt (7, 48).

In den Versuchen mit Endotoxin und Kochsalzinfusion kam es zu rechtsventrikulären Rhythmen. Die Rhythmusstörungen dauerten in der Serie A-1 pro Tier 2 Minuten und 18 Sekunden und in der Serie A-2 10 Minuten und 54 Sekunden an. Herzfrequenz, PQ-Zeit und QT-Zeit änderten sich in den beiden Serien nicht. Solche Veränderungen sind beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen des Kaninchens beschrieben (32). Im Gegensatz dazu beobachteten einige Autoren beim Hund nach Endotoxingabe eine Bradykardie (22, 59). Allerdings war in unseren Versuchen in der Serie A-2 mit der höheren Endotoxindosis nach 4 Stunden die Herzfrequenz signifikant erhöht, wofür wir keine rechte Erklärung haben, wenn man auch die beim Hund beschriebene Tachykardie in der Endphase anführen muß (22). In der Serie mit der höheren Endotoxindosis kam es zu einer Verbreiterung des QRS-Komplexes, die nach 4 Stunden zwischenzeitlich nicht ganz die Signifikanzschranke erreichte ($p < 0,1$), aber nach 24 Stunden und 48 Stunden noch vorhanden war. Die Veränderung erreichte sonst gerade die 0,05-Grenze, sie war damit gering und der herausfallende Wert methodisch bedingt. Daraus kann man eine, wenn auch geringe Schädigung des Herzmuskels nach Endotoxin annehmen. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu anderen Autoren (32, 37), jedoch wird auch von einer Abnahme der Kontraktilität des linken Ventrikels der Katze (50) nach Endotoxin berichtet. Bei zwei von 7 Tieren kam es nach der niedrigeren Dosis und bei 4 von 16 Tieren nach der höheren Dosis zu den elektrokardiographischen Erscheinungen eines akuten Cor pulmonale. Diese Veränderungen sind beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen des Kaninchens (32) beschrieben und werden ausgelöst durch Drucksteigerung im Pulmonalkreislauf im Endotoxinschock des Kaninchens (20). In den Versuchen mit Endotoxin und Propranololinfusion ergab sich im Vergleich zu den reinen Endotoxinversu-

chen eine gesteigerte Letalität von 9 : 4. Die makroskopischen pathologisch-anatomischen Veränderungen an Herz, Lunge, Leber und Niere waren nach Endotoxin und Kochsalz und Endotoxin und Propranolol etwa gleich und entsprechend den Veränderungen nach Endotoxin, wie sie für das Kaninchen zu erwarten waren (8, 10, 36). Es traten ebenfalls ventrikuläre Heterotopien auf, vorwiegend rechtsventrikulären Ursprungs, obwohl die Herkunft nicht in allen Fällen eindeutig bestimmt werden konnte. Die Rhythmusstörungen dauerten in der Serie B-1 1 Minute 26 Sekunden und in der Serie B-2 2 Minuten 42 Sekunden pro Tier an. Sie waren im Vergleich zu 2 Minuten und 18 Sekunden und 10 Minuten und 54 Sekunden bei den reinen Endotoxinversuchen deutlich vermindert. Sie wurden vorwiegend in den ersten Minuten nach Endotoxin beobachtet und sehr schnell durch Propranolol unterdrückt. Diese antiarrhythmische Wirkung von Propranolol wurde mit den verschiedensten chemischen Reizen getestet (29, 47). Wie bei den Vorversuchen fand sich eine Frequenzsenkung, die jedoch mit steigender Endotoxindosis immer weniger ausgeprägt war und einen typischen Verlauf aufwies, der sich in der Serie B-2 statistisch sichern ließ. Es kam zu einem starken Frequenzabfall in den ersten 30 Minuten, dann erfolgte eine teilweise Rückbildung mit dem Maximum nach 90 Minuten, worauf die Frequenz wieder abfiel. Dies könnte man als Konkurrenz mit den zirkulierenden Katecholaminen um den Rezeptor erklären (2, 3), denn zu Beginn ist die Konzentration von Adrenalin und Noradrenalin im Blut als gering anzunehmen, sie steigt dann an nach Nykiel und Glaviano und erreicht ein Maximum nach einer Stunde (39). In den vorliegenden Versuchen ergibt sich damit zwischen 30 und 90 Minuten ein relatives Überwiegen der Katecholaminproduktion, während später die Zufuhr von β -Rezeptorenblockern überwiegt. Die PQ-Zeitverlängerung war im Gegensatz dazu im Vergleich zu den

Vorversuchen nicht vermindert. Es fand sich eine stärkere QRS-Verbreiterung, besonders nach der hohen Endotoxindosis. Hier muß man einen anderen Effekt annehmen, da keine zwischenzeitliche Erholung auftrat, und die QRS-Verbreiterung stetig zunahm. Hier kommen die herzscheidenden chinidinartigen Wirkungen von Propranolol zum Vorschein (9, 41). Die QRS-Veränderungen sind grundsätzlich reversibel, wie sich aus allen Propranololversuchen ableiten läßt. Erreichen sie jedoch ein gewisses Ausmaß, so führen sie zum Tod des betreffenden Tieres. Die QT-Zeit war nur zu Beginn der Infusion in der Serie B-2 gegenüber der frequenzabhängigen Norm verkürzt, am zweiten Tag war sie verlängert. Es scheinen hier unspezifische Effekte eine Rolle zu spielen, für die das Endotoxin höchstens mittelbar verantwortlich gemacht werden kann, da in der zugehörigen Serie A-2 keine Verlängerung der QT-Zeit beobachtet wurde, wenn auch darüber beim Sanarelli-Schwartzman-Phänomen berichtet wurde (32). Anzeichen eines akuten Cor pulmonale wurden nur nach der höheren Endotoxindosis bei 3 Tieren beobachtet, damit fand sich kein Unterschied zu der Häufigkeit bei den reinen Endotoxinversuchen.

Bei 3 Tieren kam es zu AV-Blöcken verschiedenen Grades, wie sie durch tödliche Propranololdosen erzeugt werden können und auch nach Procainamid beobachtet wurden. Bemerkenswert ist, daß diese Veränderungen nur in der Serie B-2 mit der höheren Endotoxindosis beobachtet wurden. Daraus und aus der verstärkten Letalität läßt sich eine fatale Wirkung von Propranolol in hoher Dosierung im Endotoxinschock ableiten. Die Ergebnisse sprechen zumindestens nicht für eine Dauertherapie mit Propranolol, die über die Beseitigung von Rhythmusstörungen hinausgeht. Damit stehen sie in Einklang mit der häufiger vertretenen Ansicht der Befürwortung einer α -Rezeptorenblockade (24, 25, 58, 60) und β -Rezeptorenstimulation im Endotoxinschock (19, 51, 52).

6. Zusammenfassung

Es wurden 3 Versuchsgruppen gebildet. Eine Vorversuchsgruppe aus 8 Hasen erhielt eine Dauerinfusion von 0,1 mg Propranolol/kg min über zwei Stunden. Die Parallelstichprobe A-1/B-1 bestand aus 14 Tieren, von denen 7 Paare gleichen Gewichtes gebildet wurden. Jedes Individuum eines Paares erhielt 0,1 mg Endotoxin/kg i.v. und anschließend eine Kochsalzlösung (A-1) oder eine Propranolollösung von 0,1 mg Propranolol/kg min (B-1) mit einem Gesamtinfusionsvolumen von 60 ml/2 Stunden. Die Parallelstichprobe A-2/B-2 bestand aus 32 Tieren, hier wurden wie oben 16 Paare gebildet. Jedes Individuum eines Paares erhielt 0,2 mg Endotoxin/kg i.v. und anschließend eine Kochsalzlösung (A-2) oder eine Propranolollösung von 0,1 mg Propranolol/kg min (B-2). In der Vorversuchsgruppe überlebten alle Tiere, es traten keine Rhythmusstörungen und keine Anzeichen eines akuten Cor pulmonale auf. Die Herzfrequenz sank, die PQ-Zeit stieg an, die QRS-Zeit nahm zu, die absolute QT-Dauer war gegenüber dem Normwert verkürzt. Bei der Parallelstichprobe A-1/B-1 starben zwei Tiere, eines gehörte zur Reihe A-1 und eines zur Reihe B-1. Es traten Rhythmusstörungen auf, die nach Propranolol nur wenig geringer waren. Frequenz, PQ-Zeit, QRS-Zeit, QT-Zeit änderten sich in der Kochsalzreihe nicht, während die Propranolol-behandelten Tiere ähnliche Veränderungen wie bei den Vorversuchen aufwiesen. Anzeichen eines akuten Cor pulmonale waren bei beiden Serien vorhanden.

Bei der Parallelstichprobe A-2/B-2 starben 13 Tiere. Vier Tiere gehörten zur Reihe A-2 und 9 zur Reihe B-2. Die aufgetretenen Rhythmusstörungen dauerten in der Reihe A-2 viermal so lang an wie in der Reihe B-2, waren also nach Propranolol vermindert. Frequenz, PQ-Zeit, QRS-Zeit, QT-Zeit änderten sich in der Reihe A-2 nur

gering. In der Reihe B-2 sank die Frequenz und nahmen PQ-Zeit und QRS-Zeit stark zu. Bei drei Tieren wurden toxische AV-Blöcke nach Propranolol beobachtet. Anzeichen eines akuten Cor pulmonale waren in beiden Serien vorhanden.

Insgesamt kamen also die antiarrhythmischen Wirkungen von Propranolol zum Tragen. Nach längerer Infusionsdauer, d.h. nach höheren Gesamtdosen von Propranolol konnten - allerdings nur bei den endotoxinbehandelten Tieren - toxische Effekte beobachtet werden.

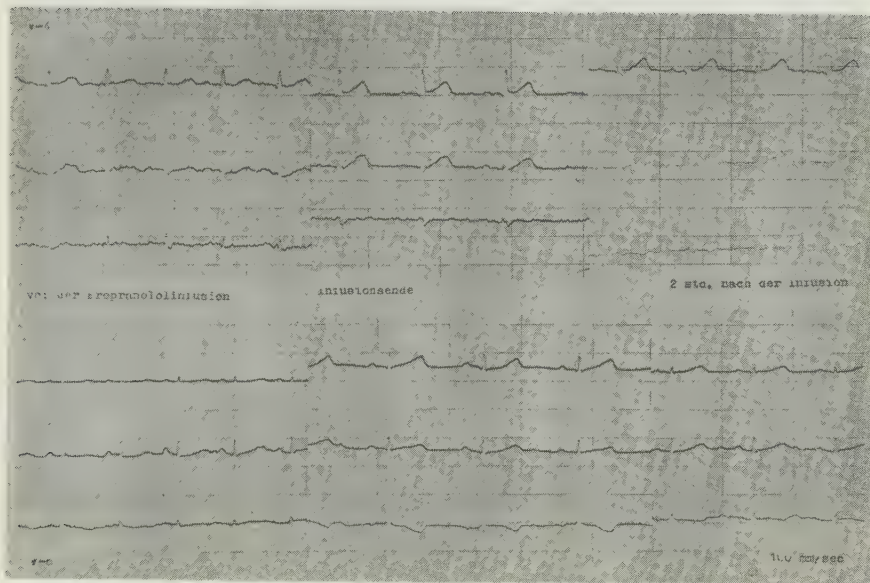


Abb. 4: EKG nach Propranololinfusion

1. Tier V-4:

oben links: normales Ausgangs-EKG, Frequenz 300/min

oben Mitte: Absinken der Frequenz nach 120 min auf 207/min

leichte ST-Hebung in Abl. I, QT-Zeit 0,13 sec (QT-Norm: 0,17 sec)

oben rechts: 2 Std später, Frequenz 250/min

2. Tier V-8:

unten links: normales Ausgangs-EKG, Frequenz 300/min

unten Mitte: am Infusionsende Frequenz 182/min, keine ST-Hebung, QT-Zeit 0,15 sec (QT-Norm 0,18)

unten rechts: 2 Std nach Infusionsende, Frequenz 207/min

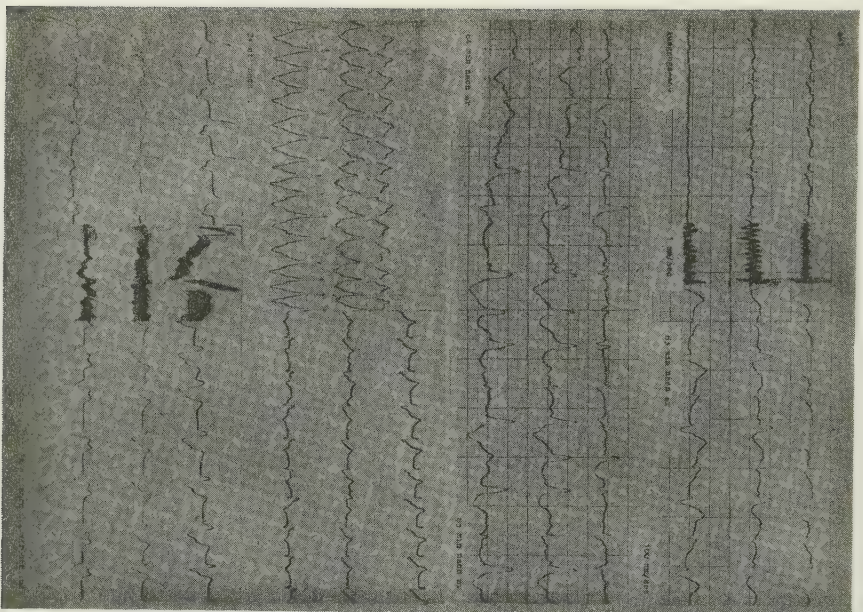


Abb. 5: EKG nach 0,2 mg Endotoxin/kg und Kochsalzinfusion

oben links: normales Ausgangs-EKG, Frequenz 260/min

oben rechts: 83 min nach Endotoxin, rechtsventrikulärer Bigeminus, 334/min, McGinn-White-Syndrom

Mitte oben links: 84 min nach Endotoxin, "trigeminus"

Mitte oben rechts: 85 min nach Endotoxin, Quadrigeminus

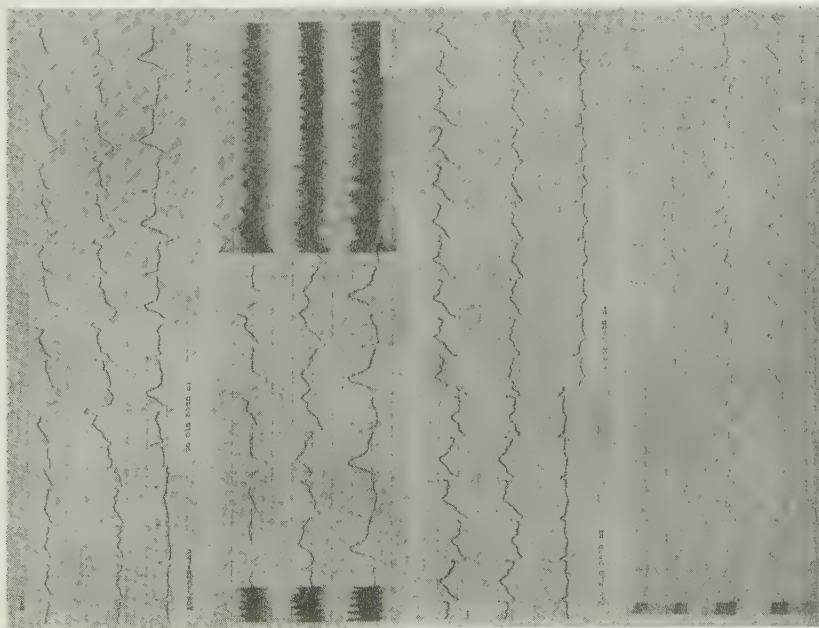
Mitte unten links: Salvenextrasystolie, Ursprung linke Kammer, 350/min

Mitte unten rechts: McGinn-White-Syndrom, 246/min

unten links: Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie, 300/min

unten rechts: Kammerautomatie, schwerste QRS-Verbreiterung unmittelbar vor Todeseintritt

Abb. 6: EKG nach 0,2 mg Endotoxin/kg und Kochsalzinfusion
 oben links: normales Ausgangs-EKG, Frequenz 316/min
 oben rechts: 88 min nach Endotoxin, rechts-ventrikulärer Bigeminus, 272/min
 Mitte oben: Anhalten des Bigeminus fast unterbrochen bis zum Infusionsende
 Mitte unten links: 240 min nach Endotoxin, regelmäßiger Sinusrhythmus, 286/min
 Mitte unten rechts: 24 Std nach Endotoxin, unvollständiges McGinn-White-Syndrom, 300/min
 unten: 48 Std nach Endotoxin, Kammer-tachykardie, Ursprung rechte Kammer, 340/min



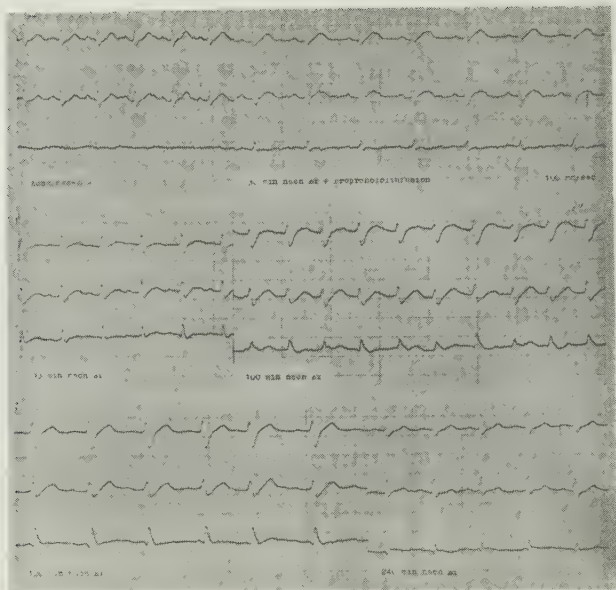


Abb. 7: EKG nach 0,2 mg Endotoxin/kg und Propranolol-infusion

oben links: normales Ausgangs-EKG, Frequenz 316/min

oben rechts: 30 min nach Endotoxin, regelmäßiger Sinusrhythmus, 214/min

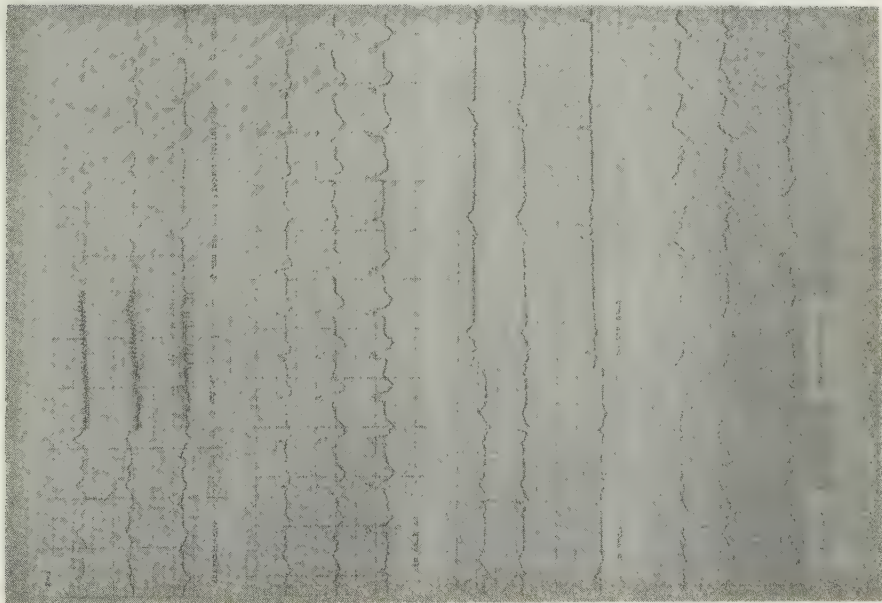
Mitte links: 93 min nach Endotoxin, regelmäßiger Sinusrhythmus, 293/min

Mitte rechts: 100 min nach Endotoxin, supraventrikuläre Tachykardie 300/min, Rechtsschenkelblock

unten links: 120 min nach Endotoxin, regelmäßiger Sinusrhythmus, Rechtsschenkelblock, der 5. Schlag ist eine supraventrikuläre Extrasystole, 200/min

unten rechts: 240 min nach Endotoxin, regelmäßiger Sinusrhythmus, 250/min

Abb. 8: EKG nach 0,2 mg Endotoxin/kg und
Propranololinfusion
 oben links: normales Ausgangs-EKG, Frequenz
256/min
 oben rechts: 2 min nach Endotoxin, rechts-
 ventrikulärer Bigeminus, 261/min
 Mitte oben: rechtsventrikuläre Salven, 286/min
 Mitte unten links: 50 min nach Endotoxin,
 regelmäßiger Sinusrhythmus, Bradykardie,
103/min
 unten links: 106 min nach Endotoxin, regel-
 mäßiger Sinusrhythmus, 222/min
 unten rechts: AV-Block 2. Grades vom Typ der
 Wenkebach-Periodik, am Ende der Infusion



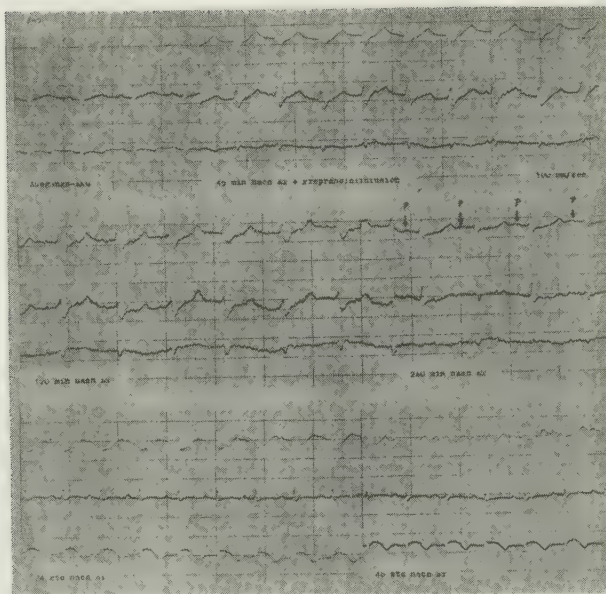


Abb. 9: EKG nach 0,2 mg Endotoxin/kg und Propranolol-infusion

oben links: normales Ausgangs-EKG, Frequenz 226/min

oben rechts: 45 min nach Endotoxin, Rechtsschenkelblock, 272/min

Mitte links: 120 min nach Endotoxin, Rechtsschenkelblock, 214/min

Mitte rechts: 240 min nach Endotoxin, regelmäßiger Sinusrhythmus, 214/min

unten links: 24 Std nach Endotoxin, regelmäßiger Sinusrhythmus, vollständiges McGinn-White-Syndrom, 300/min

unten rechts: 48 Std nach Endotoxin, unvollständiges McGinn-White-Syndrom, 300/min

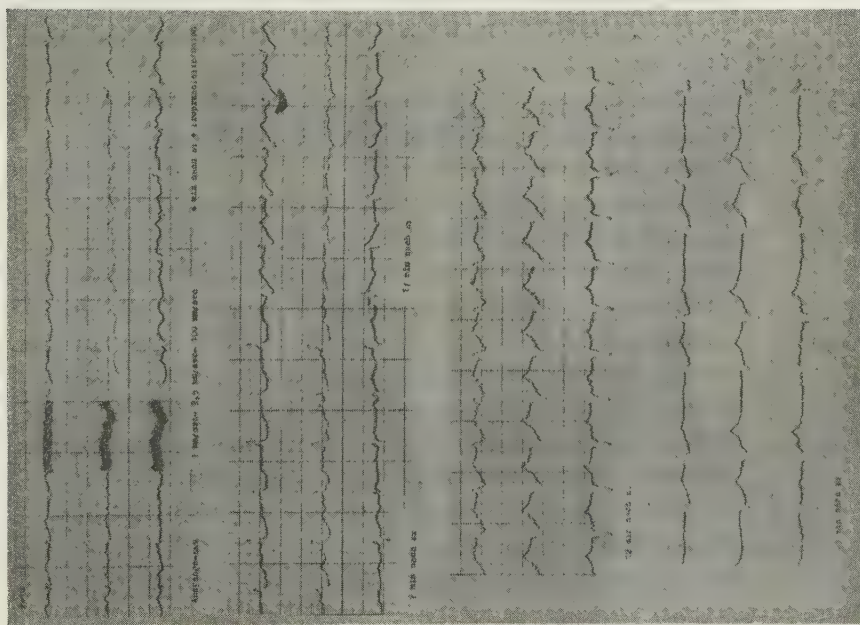


Abb. 10: EKG nach 0,2 mg Endotoxin und
Propranololinfusion
 oben links: normales Ausgangs-EKG, Frequenz 272/min
 oben rechts: 4 min nach Endotoxin, verschieden geformte Kombinationssystolen, 250/min

Mitte oben rechts: 17 min nach Endotoxin, McGinn-White-Syndrom, 250/min
 Mitte unten: Rechtsschenkelblock, 272/min
 unten: unregelmäßiger Kammerrhythmus infolge Vorhofflimmerns, Rechtsschenkelblock, Veränderungen kurz vor dem Tode

8. Literaturverzeichnis

1. Alican, F., M. L. Dalton jr. and J. D. Hardy:
Experimental endotoxin shock. Circulatory changes
with emphasis upon cardiac function.
Amer. J. Surg. 103, 702, 1962
2. Ariens, E. J.:
Molecular Pharmacology. The Mode of Action of Bio-
logically Active Compounds.
Academic Press, New York and London, Vol. 1, 1964
3. Ariens, E. J.:
Receptor Theory and Structure-Action Relationships.
Advances in Drug Research, Vol. 3, Academic Press,
London and New York, 235, 1966
4. Apitz, K.:
A study of the generalized Shwartzman phenomenon.
J. Immunol. 29, 255, 1935
5. Berk, J. L., J. F. Hagen, W. H. Beyer, M. J. Gerber
and G. R. Dochat:
The Treatment of Endotoxin Shock by Beta Adrenergic
Blockade.
Ann. Surg. 169, 74, 1969
6. Black, J. W., A. F. Crowther, R. G. Shanks, L. H.
Smith and A. C. Dornhorst:
A new adrenergic beta-receptor antagonist.
Lancet 1, 1080, 1964
7. Black, J. W., W. A. M. Duncan and R. G. Shanks:
Comparison of some properties of pronethalol and
propranolol.
Brit. J. Pharmacol. 25, 577, 1965
8. Brunson, J. G., C. N. Gamble and L. Thomas:
Morphologic changes in rabbits following the intra-
venous administration of meningococcal toxin.
I. The effects produced in young and mature animals
by a single injection.
Amer. J. Path. 31, 487, 1955

9. Brusca, A., E. Braguzzi, E. Rossettani, M. Di Leo, G. Baduini and Judica-Cordiglia:
Second degree a-v block with concealed conduction.
A study on the isolated rabbit and foetal human heart perfused with toxic doses of propranolol, ajmaline and procaine amide.
Acta Cardiologica 24, 64, 1969
10. Delaunay, A. et J. Lebrun:
Le mode d'action des endotoxins bacteriennes.
I. Introduction à une étude générale.
Ann. Inst. Pasteur 73, 555, 1947
11. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
6. Aufl. 1960
12. Gianelly, R. E., J. R. Griffin and D. C. Harrison:
Propranolol in the treatment and prevention of cardiac arrhythmias.
Ann. Intern. Med. 66, 667, 1967
13. Hardaway, R. M., E. A. Husni, E. F. Geever, H. E. Noyes and J. W. Burns:
Endotoxin Shock.
A Manifestation of Intravascular Coagulation.
Ann. Surg. 154, 791, 1961
14. Heinrich, F.:
Zur Pathogenese der elektrokardiographischen Veränderungen beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen des Kaninchens.
Habil. schr. Gießen 1968
15. Hermanek, P.:
Beobachtungen über das Elektrokardiogramm des Kaninchens.
5. Allgemeines über den Wert elektrokardiographischer Untersuchungen am Kaninchen.
Zschr. Kreisf. forsch. 52, 1245, 1963
16. Hildebrand, G. J., J. Ng, Y. Seys and S. H. Madin:
Differentiation between pathogenic mechanisms of

- early and late phase of endotoxin shock.
 Amer. J. Physiol. 210, 1451, 1966
17. Hinshaw, L. B., M. M. Jordan and J. A. Vick:
 Histamine release and endotoxin shock in the primate.
 J. Clin. Invest. 40, 1631, 1961
 18. Hinshaw, L. B., M. M. Jordan and J. A. Vick:
 Mechanism of histamine release in endotoxin shock.
 Amer. J. Physiol. 200, 987, 1961
 19. Koch, K.:
 Pharmakologische Beeinflussung des experimentellen
 Endotoxinschocks des Kaninchens durch Orciprenalin.
 Inaug. Diss. Gießen 1973
 20. Kuida, H., R. P. Gilbert, L. B. Hinshaw, J. G.
 Brunson and M. B. Visscher:
 Species differences in effect of gram-negative
 endotoxin on circulation.
 Amer. J. Physiol. 200, 1197, 1961
 21. Lasch, H. G., K. Huth, D. L. Heene, G. Mülher-Berg-
 haus, M. H. Hörder, H. Janzarik, C. Mittermayer
 und W. Sandritter:
 Die Klinik der Verbrauchskoagulopathie.
 Deutsch. med. Wschr. 96, 715. 1971
 22. Levy, M. N. and B. Blattberg:
 Changes in heart rate induced by bacterial endo-
 toxin.
 Amer. J. Physiol. 213, 1485, 1967
 23. Levy, J. V. and V. Richards:
 Inotropic Effects of Quabain on Rabbit Left Atria
 in Presence of Beta-Adrenergic Blocking Drugs.
 Proc. Soc. exp. Biol. Med. 119, 278, 1965
 24. Lillehei, R. C. and L. D. Mac Lean:
 The physiological approach to the successful
 treatment of irreversible endotoxin shock in the
 experimental animal.
 Arch. Surg. 78, 464, 1959

25. Lillehei, R. C., J. K. Longerebeam, J. H. Bloch
and W. G. Manax:
Hemodynamic Changes in Endotoxin Shock.
L. C. Mills and J. H. Moyer: Shock and Hypotension.
Pathogenesis and Treatment. 12. Hahnemann Symposi-
sion. Grune and Stratton New York 1965, 442
26. Luria, M. H., E. J. Adelson and A. J. Miller:
Acute and chronic effects of an adrenergic beta-
receptor blocking agent (propranolol) in the
treatment of cardiac arrhythmias.
Circulation 34, 767, 1966
27. Marmo, E.:
Spektren spezifischer und unspezifischer Wirkun-
gen verschiedener neuer β -Adrenolytika.
F. Bender (Hrsg.): Aktuelle Probleme der β -Rezep-
torenblockade. Ref. u. Diskuss. e. internat. Sym-
posiums in Kronberg 19. und 20. Oktober 1968
Schattauer Stuttgart 1970, 63
28. Marmo, E.:
Verhalten des EKG normaler, reserpinisierter oder
emetinisierter Ratten, die mit verschiedenen
 β -Adrenolytika perfundiert wurden.
Arch. Kreisl.forsch. 59, 325, 1969
29. Marmo, E., F. Di Mezza:
Sull'attivita antiaritmica dei farmaci β -adreno-
litici. Ricerche sperimentali.
Min. Anest. 36, 34, 1970
30. Massmann, W. und H. Opitz:
Das normale Kaninchen-EKG.
Zschr. exper. Med. 124, 35, 1954
31. McGinn, S. and P. D. White:
Acute cor pulmonale arising from pulmonary embolism.
J. Amer. Med. Ass. 104, 1473, 1935
32. Mentel, I.:
Veränderungen im Elektrokardiogramm des Kaninchens
während des Sanarelli-Shwartzman-Versuches.

- Inaug. Diss. Gießen 1967
33. Mentel, I.:
persönliche Mitteilung.
34. Mittenecker, E.:
Planung und statistische Auswertung von Experimenten.
7. Aufl. 1968, Verlag Franz Deuticke, Wien
35. Morales Aguilera, A. and E. M. Vaughan Williams:
The effects on cardiac muscle of beta-receptor antagonists in relation to their activity as local anesthetics.
Brit. J. Pharmac. 24, 332, 1965
36. Morgan, H. R.:
Pathologic changes produced in rabbits by a toxic somatic antigen derived from *Eberthella typhosa*.
Amer. J. Path. 19, 135, 1943
37. Moses, J. M. and W. I. MacIntyre:
Effect of endotoxin on simultaneously determined cardiac output and hepatic flow in rabbits.
J. Lab. Clin. Med. 61, 483, 1963
38. Nelson, C. N., W. C. Waggoner and P. R. Gaston-guay:
High-fidelity electrocardiograms of normal rabbits.
Amer. J. Physiol. 207, 1107, 1964
39. Nykiel, F. and V. V. Glaviano:
Adrenal catecholamines in *E. coli* endotoxin shock.
J. Appl. Physiol. 16, 348, 1961
40. Palmerio, C., S. C. Ming, E. D. Frank and J. Fine:
Cardiac Tissue Response to Endotoxin.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 109, 773, 1962
41. Parmley, W. W. and E. Braunwald:
Comparative myocardial depressant and antiarrhythmic properties of d-propranolol, dl-propranolol

- and quinidine.
 J. Pharm. Exp. Ther. 158, 11, 1967
42. Remmele, W. und D. Harms:
 Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks
 beim Menschen.
 I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße.
 Klin. Wschr. 46, 352, 1968
43. Rodriguez-Erdmann, F.:
 Über eine einfache Methode zur wiederholten Blut-
 gewinnung beim Kaninchen.
 Pflügers Arch. Physiol. 269, 306, 1959
44. Sachs, L.:
 Statistische Auswertungsmethoden.
 2. Aufl. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
 1969
45. Saitanov, A. O.:
 The electrocardiogram of healthy rabbits in stan-
 dard and chest leads and methods of recording it.
 Bull. Exp. Biol. Med. 49, 620, 1960
46. Sanarelli, G.:
 De la pathogénie du choléra. Le choléra experi-
 mental.
 Ann. Inst. Pasteur 38, 11, 1924
47. Shanks, R. G.:
 Die antiarrhythmischen Eigenschaften von Proprano-
 lol und seinen Isomeren.
 Beta Rezeptorenblockade in Klinik und Experiment.
 Hollinek, Wien, 192, 1968
48. Shanks, R. G.:
 Pharmacological Studies with Propranolol (Inde-
 ral).
 Cardiologia Suppl. II (Basel) 49, 1, 1966
49. Schwartzman, G.:
 A new phenomenon of local skin reactivity of b.
 typhosus culture filtrate.
 Proc. Soc. Exp. Med. 25, 560, 1927/28

50. Solis, R. T. and S. E. Downing:
Effects of E. coli endotoxemia on ventricular performance.
Amer. J. Physiol. 211, 307, 1966
51. Starzecki, B., J. L. Reddin and W. W. Spink:
Effect of Isoproterenol on Survival in Canine Endotoxin Shock.
Ann. Surg. 167, 35, 1968
52. Starzecki, B. and W. W. Spink:
Hemodynamic Effects of Isoproterenol in Canine Endotoxin Shock.
J. Clin. Invest. 47, 2193, 1968
53. Stern, S. and S. Eisenberg:
The effect of propranolol (Inderal) on the electrocardiogram of normal subjects.
Amer. Heart J. 77, 192, 1969
54. Thomas, L. and R. A. Good:
Studies on the generalized Schwartzman reaction.
I. General observations concerning the phenomenon.
J. Exper. Med. 96, 605, 1952
55. Tsagaris, T. J., M. Gani and R. L. Lange:
Central blood volume during endotoxin shock in dogs.
Amer. J. Physiol. 212, 498, 1967
56. Unghvary, L. v.:
Die Bestimmung der Ausgangsstellen der ventrikulären Extrasystolen.
Klin. Wschr. 32, 1115, 1938
57. Vaughan Williams, E. M.:
Mode of Action of Beta Receptor Antagonists on Cardiac Muscle.
Amer. J. Cardiol. 18, 399, 1966
58. Vick, J. A., H. P. Ciuchta and J. H. Manthei:
Use of isoproterenol and phenoxybenzamine in treatment of endotoxin shock.
J. Pharmac. Exp. Ther. 150, 382, 1965

59. Weil, M. H., L. D. MacLean, M. B. Visscher and W. W. Spink:
Studies on circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram-negative microorganisms.
J. Clin. Invest. 35, 1191, 1956
60. Weil, M. H. and B. S. Miller:
Experimental studies on therapy of circulatory failure produced by endotoxin.
J. Lab. Clin. Med. 57, 683, 1961
61. Weil, M. H. and W. W. Spink:
The Shock Syndrome Associated with Bacteremia due to Gram-Negative Bacilli.
Arch. Int. Med. 101, 184, 1958
62. Westphal, O., A. Novotny, O. Lüderitz, H. Husni, E. Eichenberger und G. Schönholzer:
Die Bedeutung der Lipoid-Komponente (Lipoid A) für die biologischen Wirkungen bakterieller Endotoxine (Lipopolysaccharide).
Pharm. Acta Helv. 33, 401, 1958
63. Whitsitt, L. S. and B. R. Lucchesi:
Effects of Beta-Receptor Blockade and Glucagon on the Atrioventricular Transmission System in the Dog.
Circul. Res. 23, 585, 1968

L e b e n s l a u f

Am 31.7.1946 wurde ich als Tochter des kaufmännischen Angestellten Adolf Christ und seiner Ehefrau Dorothea, geborene Werner in Gießen geboren. Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in unserem Wohnort Heuchelheim. Von 1956 bis 1966 war ich Schülerin der Ricarda Huch Schule, einem Gymnasium für Mädchen in Gießen. Nach bestandener Reifeprüfung studierte ich von 1966 bis 1972 an der Justus Liebig Universität in Gießen Medizin. Anschließend war ich 6 Monate Medizinalassistentin an der chirurgischen Klinik des Stadtkrankenhauses in Darmstadt. Danach arbeitete ich 3 Monate an der Medizinischen Universitätsklinik in Gießen. Im Anschluß daran pausierte ich einige Monate wegen Krankheit. Von Mai bis August 1973 war ich wieder an den Universitätskliniken in Gießen beschäftigt. Jetzt stehe ich vor der Approbation als Ärztin.

